Genetik Bilginin Muhafazası

Mutasyonlar, Onarım Mekanizmaları ve Enformasyonun Korunmasındaki Nizam

Ders Sunumu · *Teradigma*

DNA: Bir Enformasyon Deposu

DNA molekülü, salt bir kimyasal yapının ötesinde, bir organizmanın inşası ve işleyişi için gerekli talimatları barındıran karmaşık ve özgül bir enformasyon sistemidir.

Bilginin Temel Birimi

Dört nükleotid bazının (A, G, C, T) dizilimi — her kombinasyon özgün bir anlam taşır.

Talimat Sistemi

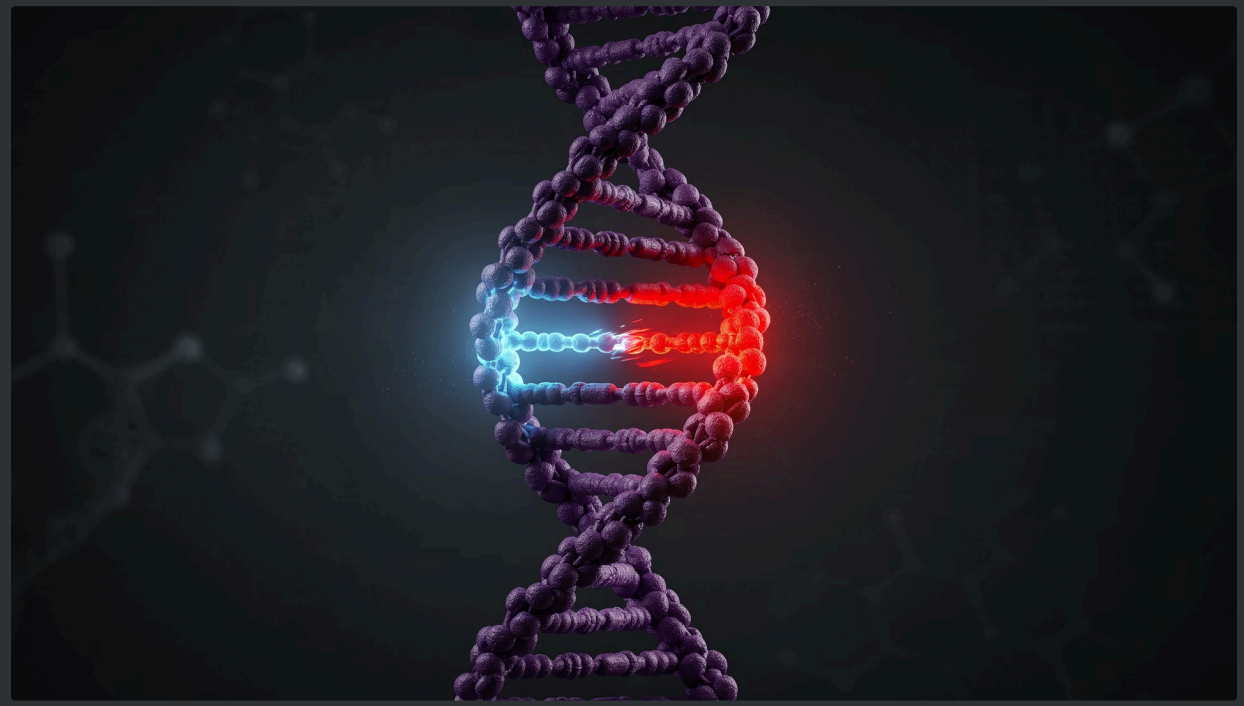
Belirli bir sekans, belirli bir protein veya işlevsel RNA için talimat içerir.

Çift Sarmal Güvencesi

Çift sarmal yapı, bilginin iki kopyasını barındırarak onarım ve replikasyon için temel bir güvence oluşturur.

> Saf kimyasal bir maddenin "anlamı" yoktur; bu dizilime anlam kazandıran, onu yorumlayan sistemin bütününde gizlidir.

Mutasyon: Genetik Bilgideki Değişim



Mutasyon, DNA'nın nükleotid dizisinde meydana gelen kalıcı değişiklikler olarak tanımlanır.

Kökenine Göre

Kendiliğinden (spontan) ortaya çıkabilir ya da radyasyon, UV ışınları, kimyasallar gibi dışsal etkenler (mutajenler) tarafından tetiklenebilir.

Kalıtımına Göre

Somatik hücre mutasyonları yalnızca bireyi etkiler; germ hattı mutasyonları ise sonraki nesillere aktarılır.

Gen (Nokta) Mutasyonları

Tek bir nükleotidi etkileyen değişiklikler üç biçimde görülür:

Substitüsyon

Bir bazın başka bir bazla yer değiştirmesi

İnsersiyon

Diziye baz eklenmesi

Delesyon

Diziden baz çıkarılması

⚠ İnsersiyon ve delesyonlar, genetik kodun üçlü okuma çerçevesini kaydırarak **frameshift** mutasyonlarına neden olur ve genellikle işlevsiz proteinlerin üretilmesiyle sonuçlanır.

Nokta Mutasyonlarının Fonksiyonel Sınıflandırması

Bir baz değişikliği, kodlanan proteindeki "anlam"ı belirler:

Sessiz (Silent) Mutasyon

Kodlanan amino asit değişmez — dizi farklılaşır ama anlam korunur.

Yanlış Anlamlı (Missense) Mutasyon

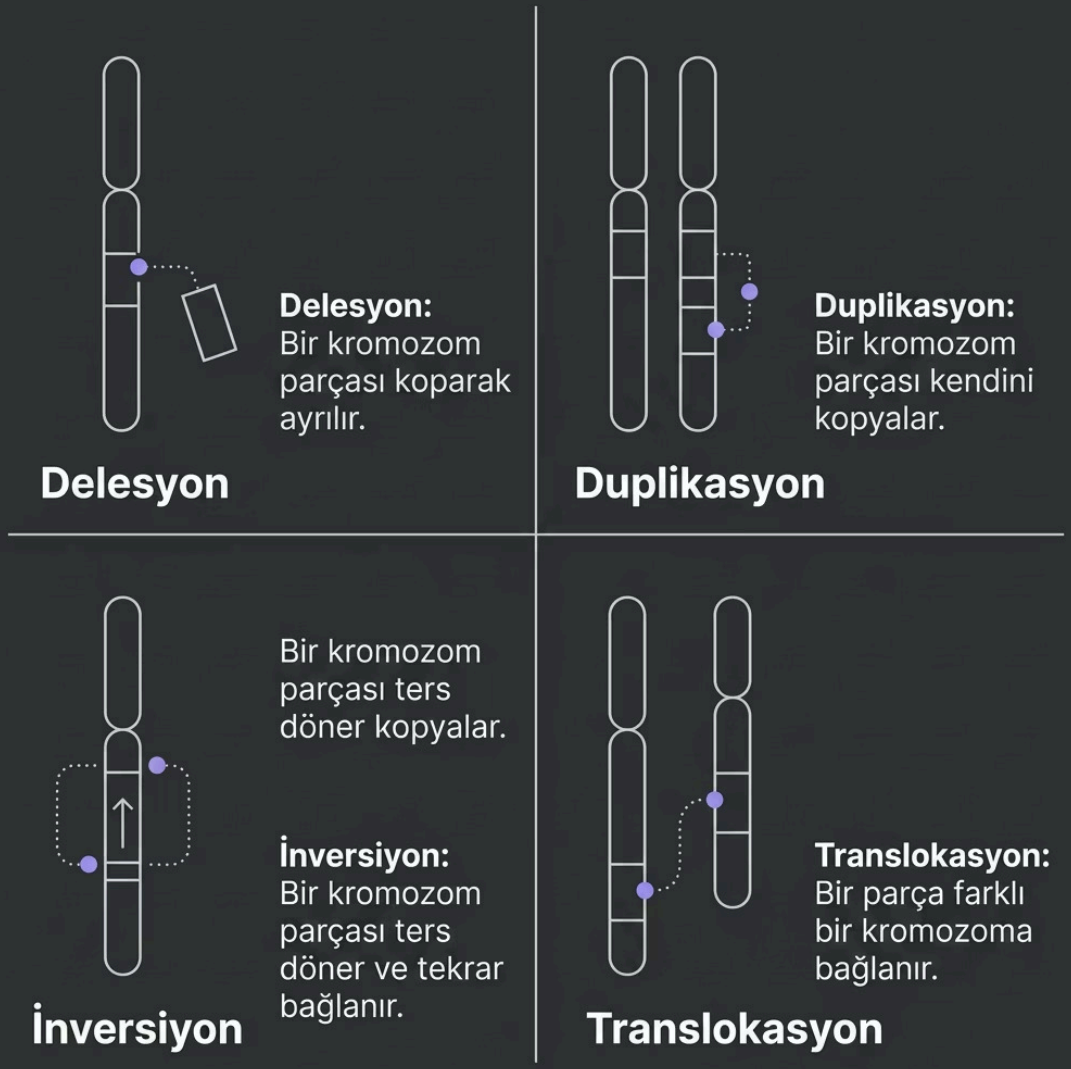
Bir amino asit başka biriyle yer değiştirir — protein yapısı ve işlevi etkilenebilir.

Anlamsız (Nonsense) Mutasyon

Erken bir "dur" kodonu oluşur; protein sentezi tamamlanamaz.

> Bu sınıflandırmanın kendisi, genetik sistemin enformasyonel bir temel üzerine kurulu olduğunu ortaya koyar: "anlamsız" ya da "sessiz" nitelendirmesi, ancak doğru bir okuma çerçevesi ve işlevsel bir protein standardının varlığını varsaydığımızda geçerli olabilir.

Kromozomal Mutasyonlar



Tek nükleotid değil, bir kromozom parçasının bütünü etkilendiğinde daha geniş kapsamlı değişiklikler ortaya çıkar:

→ Delesyon
Bir kromozom parçasının kopması

→ İnversiyon
Bir parçanın ters dönmesi

→ Duplikasyon
Bir parçanın kendini kopyalaması

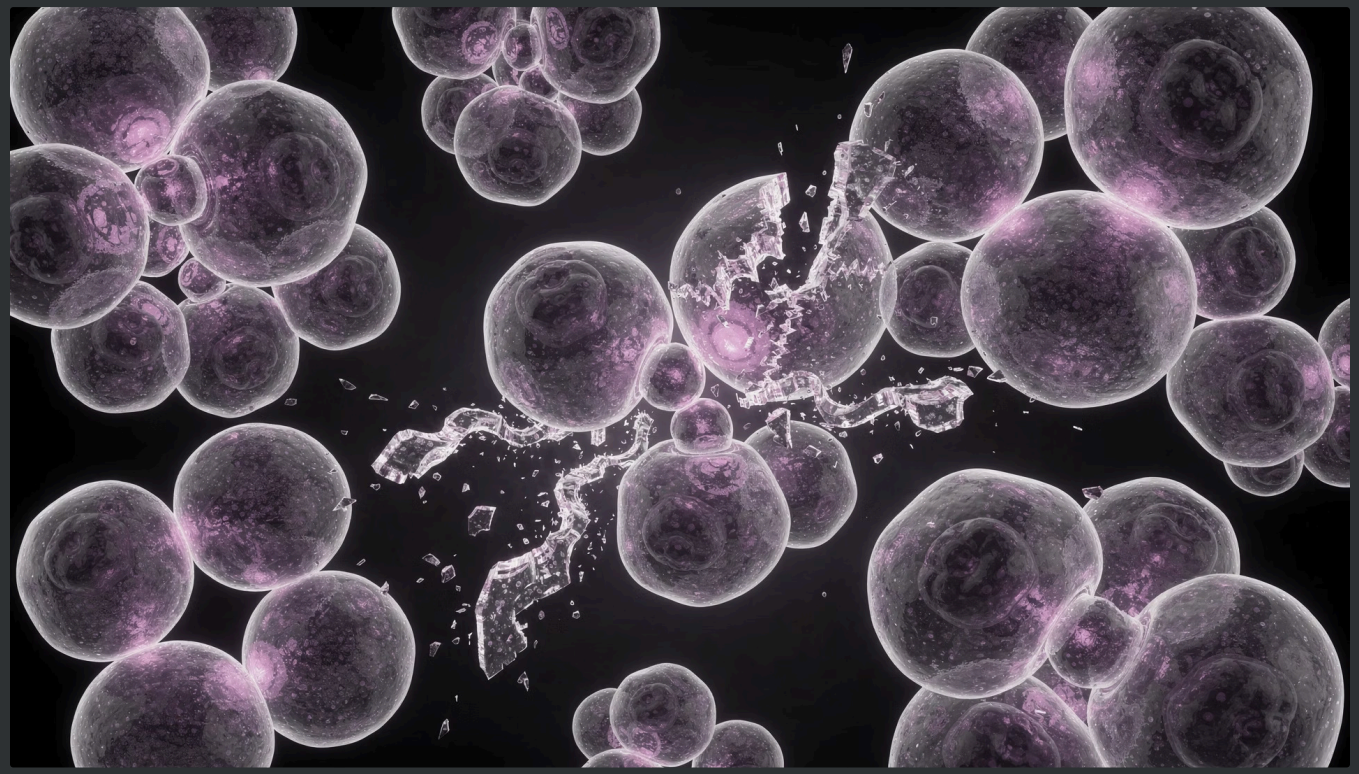
→ Translokasyon
Bir parçanın başka bir kromozoma yapışması

Mutasyonların Klinik Sonuçları: Kalıtsal Hastalıklar

Tek bir gendeki değişiklik, sistemik işlev bozukluğuna dönüşebilir:

Hastalık	Etkilenen Gen	Başlıca Sonuç
Orak Hücreli Anemi	HBB	Anormal eritrositler, organ hasarı
Kistik Fibroz	CFTR	Organlarda kalın mukus birikimi
Huntington Hastalığı	HTT	Beyin hücrelerinde ilerleyici yıkım
Spinal Müsküler Atrofi	SMN1	Motor nöron kaybı, kas atrofisi

Kanser: Mutasyonların Birikimi



Kanser, temelde genetik bir hastalık olarak tanımlanabilir.

> Lynch Sendromu, genomik kararlılığın pasif bir durum olmadığını; sürekli ve aktif bir muhafaza sürecinin ürünü olduğunu açıkça göstermektedir.

Kontrolsüz Çoğalma

Hücre büyümesini, bölünmesini ve ölümünü düzenleyen genlerde (proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler) mutasyonların birikmesi kontrolsüz çoğalmaya yol açar.

TP53 Geni

TP53 genindeki mutasyonlar, insan kanserlerinin yarısından fazlasında tespit edilmektedir.

Lynch Sendromu

DNA onarım genlerindeki (MLH1, MSH2) kalıtsal bozukluk, mutasyon birikme hızını artırarak kolorektal kansere yatkınlığa neden olur.

Çok Katmanlı Savunma Sistemi

Hücreler, genetik bilginin bütünlüğünü korumak üzere organize ve çok katmanlı bir savunma sistemiyle donatılmıştır.

BER
Baz Eksizyon Onarımı

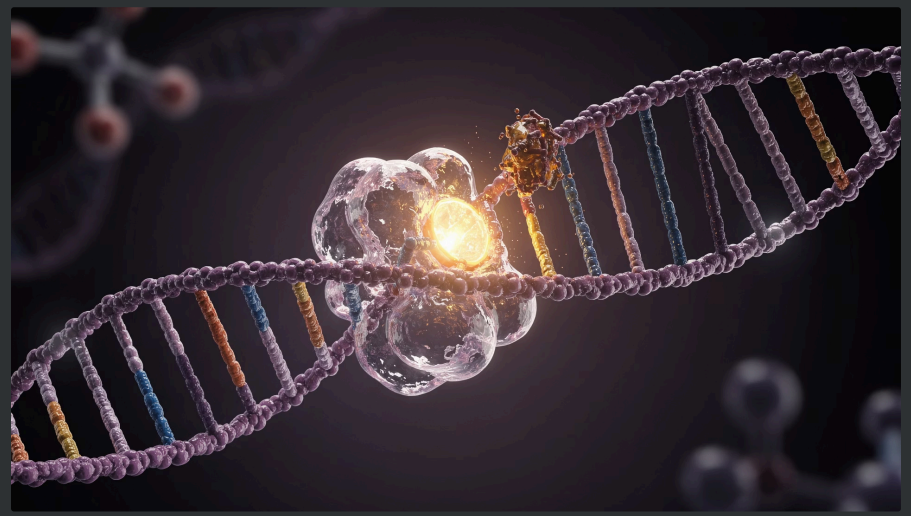
NER
Nükleotid Eksizyon Onarımı

MMR
Yanlış Eşleşme Onarımı

DSBR
Çift Zincir Kırığı Onarımı

> Her bir yolak, farklı hasar türüne özelleştirilmiş hassas bir araçtır. Bu işlevsel farklılaşma, sistemin ne kadar kapsamlı ve organize bir şekilde tasarlandığını gözler önüne serer.

Doğrudan Geri Çevrim ve Baz Eksizyon Onarımı (BER)



Doğrudan Geri Çevrim: Bazı basit hasarlar, DNA omurgası kesilmeden tek bir enzimatik reaksiyonla düzeltilir. UV'nin neden olduğu timin dimerleri, fotoliyaz enzimi vasıtasıyla orijinal yapılarına döndürülür.

BER ise oksidasyon veya deaminasyonla oluşan tekil baz hasarlarını dört adımda onarır:

01

Tanıma ve Çıkarma

Hasarlı baz, DNA glikozilaz tarafından tanınıp çıkarılır

02

Zincir Kesimi

AP endonükleaz, oluşan AP bölgesinde zinciri keser

03

Boşluk Doldurma

Boşluk DNA polimeraz tarafından doldurulur

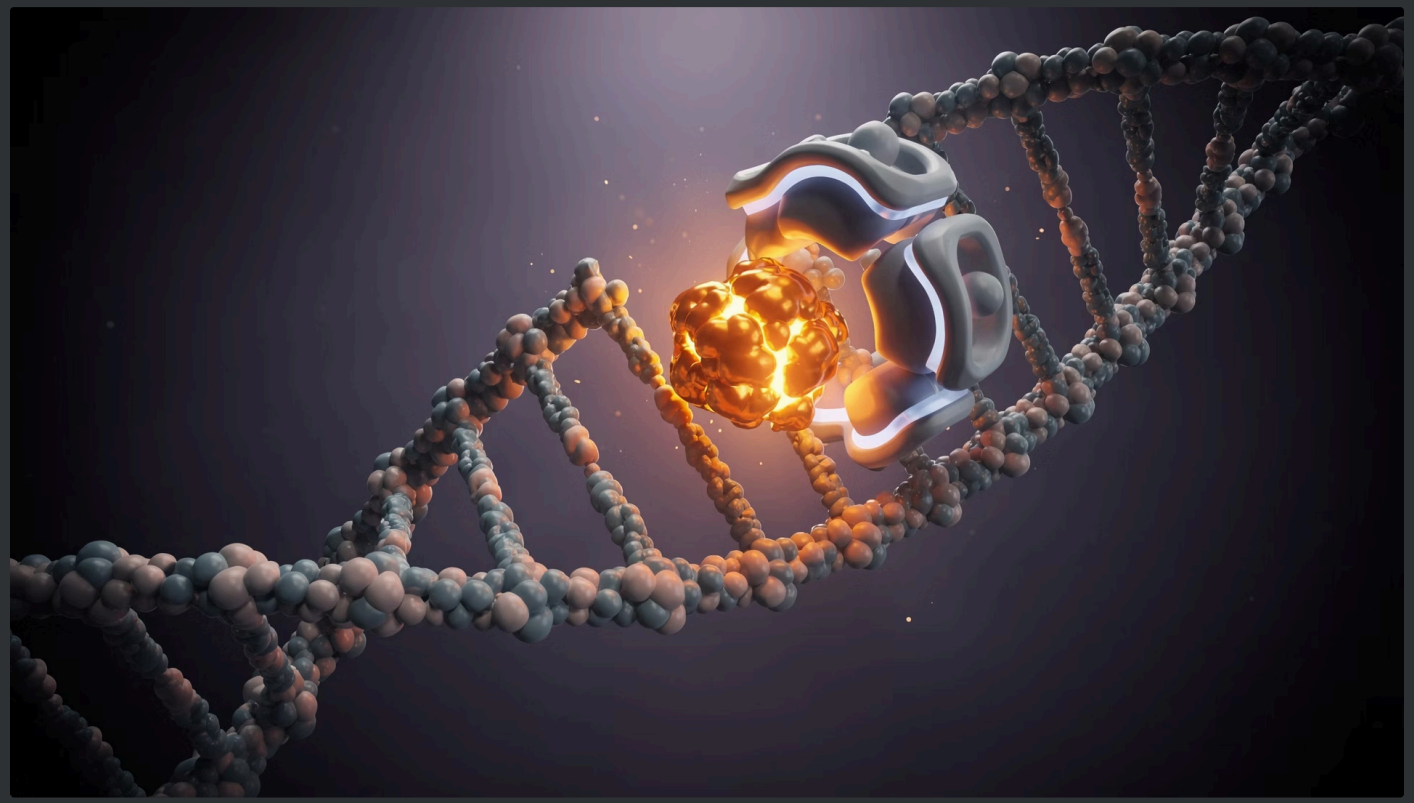
04

Birleştirme

DNA ligaz zinciri birleştirir

Nükleotid Eksizyon Onarımı (NER)

NER, DNA sarmalında bükülmelere yol açan daha hacimli hasarları — UV kaynaklı timin dimerleri veya sigara dumanındaki kimyasal eklentiler — onarır.



1 Tanıma ve Açılma

Hasarlı bölge, bir protein kompleksi tarafından tanınır ve sarmal açılır

2 Kesip Çıkarma

Hasarlı nükleotidleri de içeren yaklaşık **30 nükleotidlik** bir parça kesilip çıkarılır

3 Yeniden Sentez

Oluşan boşluk, DNA polimeraz ve DNA ligaz tarafından doldurulur

Yanlış Eşleşme Onarımı (MMR)

MMR, DNA replikasyonu sırasında polimerazın sağlama okumasından kaçan yanlış baz eşleşmelerini düzeltir.

Sistemin en kritik özelliği: hatalı yeni zinciri, doğru olan kalıp zincirden ayırt etme kapasitesi.

Bakterilerde	Ökaryotlarda
Eski zincirdeki metilasyon işaretleri ile ayrım yapılır	Yeni sentezlenen zincirdeki geçici çentikler (nick) tanınır

Süreç; yanlış eşleşmenin MutS homologları tarafından tanınması, MutL homologlarının devreye girmesi, hatalı bölgenin çıkarılması ve yeniden sentezlenmesi adımlarını kapsar.

> "Doğru bilgi hangi zincirde kayıtlıdır?" sorusuna moleküler düzeyde cevap üretebilen bu sistemin işleyişi, saf kimyasal bir reaksiyonun çok ötesinde bir enformasyon işleme sürecine işaret eder.

Çift Zincir Kırığı Onarımı (DSBR)

DNA'nın her iki zincirinin birden kırıldığı bu hasar türü en tehlikeli olarak kabul edilir. İki onarım yolağı devreye girer:

Homolog Rekombinasyon (HR)

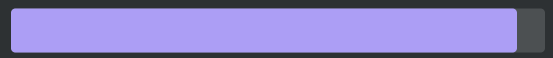
Hasarsız kardeş kromatid kalıp olarak kullanılır; hatasız onarım sağlanır; hücre döngüsünün S ve G_2 fazlarında aktiftir.

Homolog Olmayan Uç Birleştirme (NHEJ)

Kırık uçlar doğrudan birleştirilir; daha hızlıdır ancak hataya eğilimlidir; döngünün her aşamasında çalışabilir.

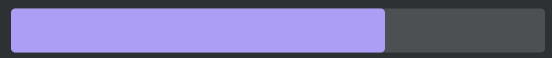
Onarım Yolakları: Karşılaştırmalı Bakış

Yolak	Onarılan Hasar	Hata Toleransı
BER	Tekil baz hasarları	Düşük
NER	Hacimli, sarmalı bozan hasarlar	Düşük
MMR	Replikasyon yanlış eşleşmeleri	Düşük
HR	Çift zincir kırığı	Çok düşük (hatasız)
NHEJ	Çift zincir kırığı	Yüksek (hataya eğilimli)



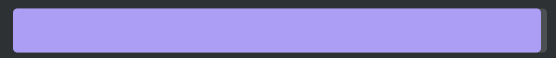
HR Doğruluğu

Hatasız onarım kapasitesi



NHEJ Hızı

Döngünün her aşamasında aktif



BER/NER/MMR

Düşük hata toleransı ile yüksek doğruluk

Yüksek Sadakatli Kopyalamanın Üç Katmanı

DNA kopyalamasındaki olağanüstü doğruluk, birbiri ardına işleyen kalite kontrol katmanlarının kümülatif ürünüdür:

Nükleotid Seçiciliği

DNA polimeraz, kalıp zincire en uygun nükleotidi seçer; hata oranı yaklaşık 10^{-4} ila 10^{-5}

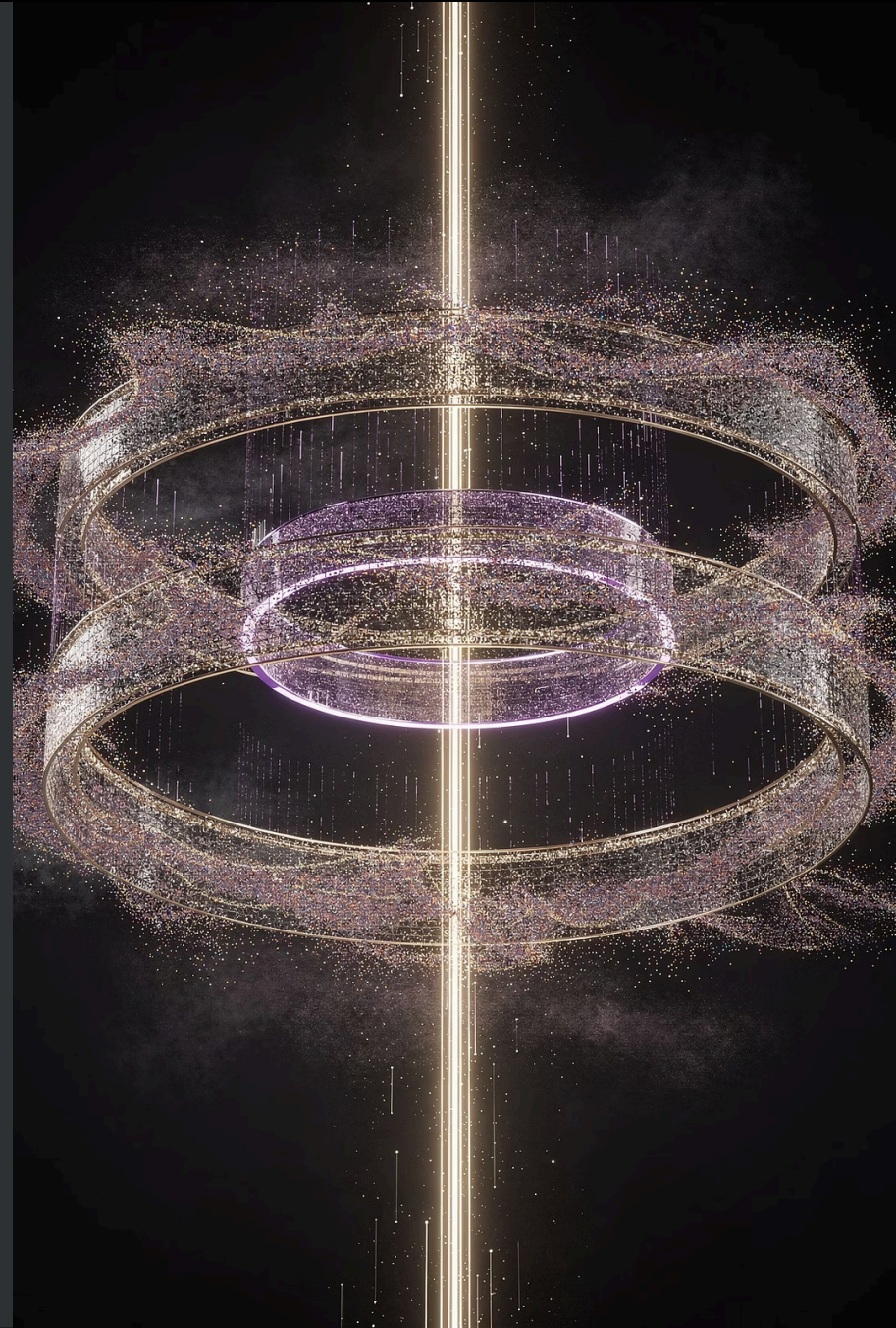
Sağlama Okuması (Proofreading)

3'→5' ekzonükleaz aktivitesiyle yanlış eklenen baz anında çıkarılır; hata oranı yaklaşık 10^{-7}'ye düşer

Yanlış Eşleşme Onarımı (MMR)

Replikasyon sonrası devreye girer; nihai hata oranı 10^{-8} ila 10^{-10} aralığına iner

> Her milyar ila on milyar bazda yalnızca bir hata — rastgele kimyasal süreçlerden beklenmeyecek bir hassasiyet.



Kromatin Yapısı ve Onarımın Lojistiği

DNA, histon proteinleri etrafına sıkıca sarılarak **kromatin** yapısını oluşturur. Bu yoğun paketleme genetik materyali korurken, onarım makinelerinin hasarlı bölgelere erişimini de kısıtlar.

Kromatin Yeniden Modelleme

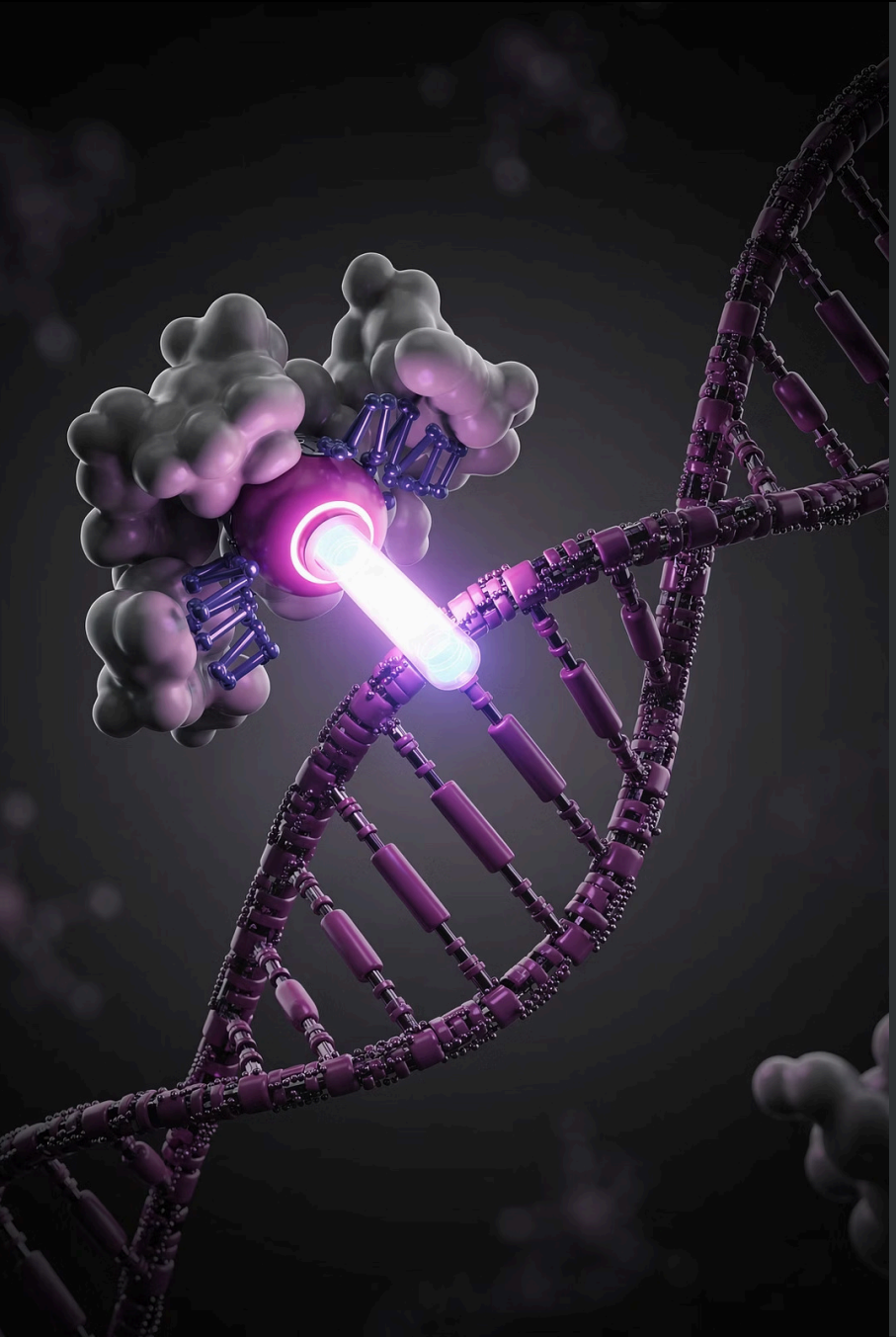
Hasar meydana geldiğinde ATP'ye bağımlı **kromatin yeniden modelleyici kompleksler** devreye girer

Erişim Kazanımı

Hasarlı bölgedeki kromatin yapısı geçici olarak gevşetilir; onarım proteinleri DNA'ya erişim kazanır

Tam Restorasyon

Onarım tamamlandıktan sonra, sadece DNA dizisi değil, **epigenetik işaretler** (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları) da aslına uygun olarak restore edilir



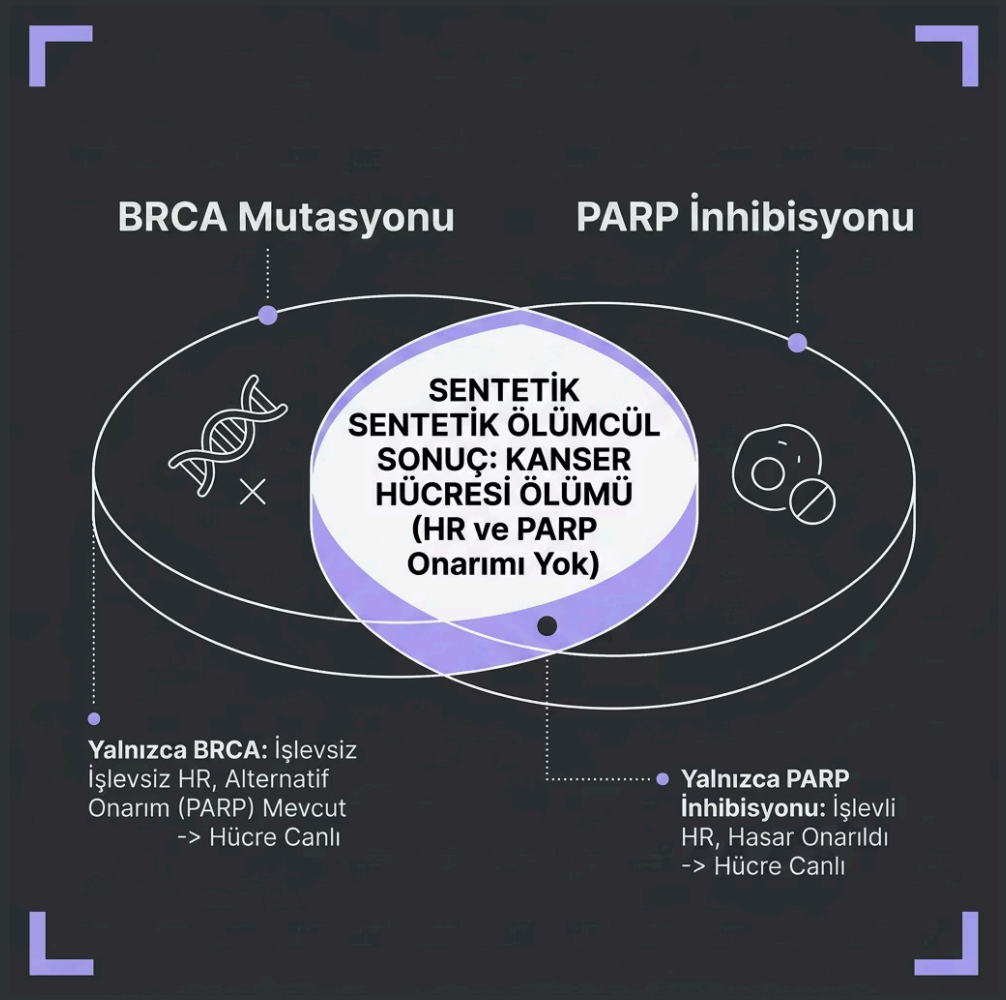
γH2AX: Moleküler Sinyal Bayrağı

Çift zincir kırığı gibi ciddi bir hasar oluştuğunda, hücre içi bir sinyal zinciri başlar:

1. **Hasar Oluşumu**
   Çift zincir kırığı meydana gelir
2. **Fosforilasyon**
   Hasar bölgesinin etrafındaki **H2AX** histonları, Serin-139 pozisyonunda hızla fosforillenir
3. **γH2AX Sinyali**
   Ortaya çıkan **γH2AX**, hasarın varlığını ve konumunu bildiren bir moleküler işarettir
4. **Toplanma Platformu**
   Doğru onarım ekipleri doğru zamanda doğru yere sevk edilir

> Basit bir enzimatik reaksiyonun ötesinde, hücre içinde işleyen bilgiye dayalı bir iletişim ağı söz konusudur.

Sentetik Ölümcüllük: Onarım Sisteminin Terapötik Yüzü



Sentetik ölümcüllük: İki farklı gendeki kusurun tek başlarına zararsızken, bir arada bulunduklarında hücre ölümüne yol açması prensibi.

Normal hücreler işlevsel bir HR yolağına sahip olduğundan, bu strateji kanser hücrelerine özgü hedefe yönelik bir etki gösterir.

BRCA1/2 Mutasyonu

Kanser hücrelerinde **HR yolağı** işlevsizdir

PARP Bağımlılığı

Bu hücreler hayatta kalabilmek için PARP enzimleriyle yönetilen alternatif onarım yoluna bağımlı hale gelir

PARP İnhibisyonu

PARP inhibitörleri bu yedek yolu da bloke eder; her iki onarım yolundan yoksun kalan kanser hücresinde DNA hasarı birikir ve hücre ölümü tetiklenir

PARP İnhibitörleri: Klinik Başarı

Bu prensip doğrultusunda geliştirilen PARP inhibitörleri, DNA onarım sisteminin birbiriyle bağlantılı yollarının ne kadar girift bir yapıya sahip olduğunu klinik düzeyde kanıtlamaktadır:

Olaparib ve Niraparib

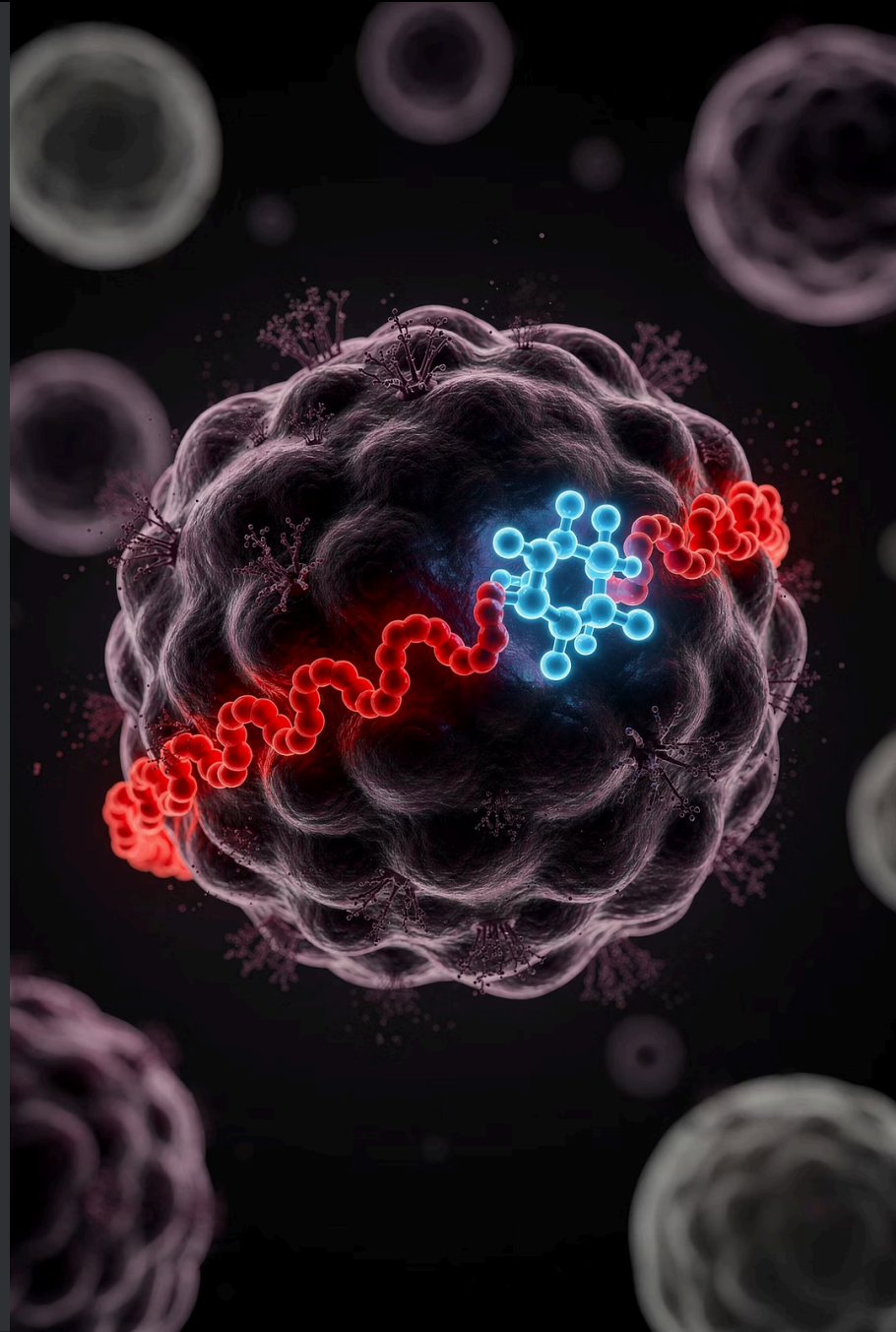
BRCA mutasyonlu kanserlerin tedavisinde etkinlik gösterir

Tedavi Edilen Kanser Türleri

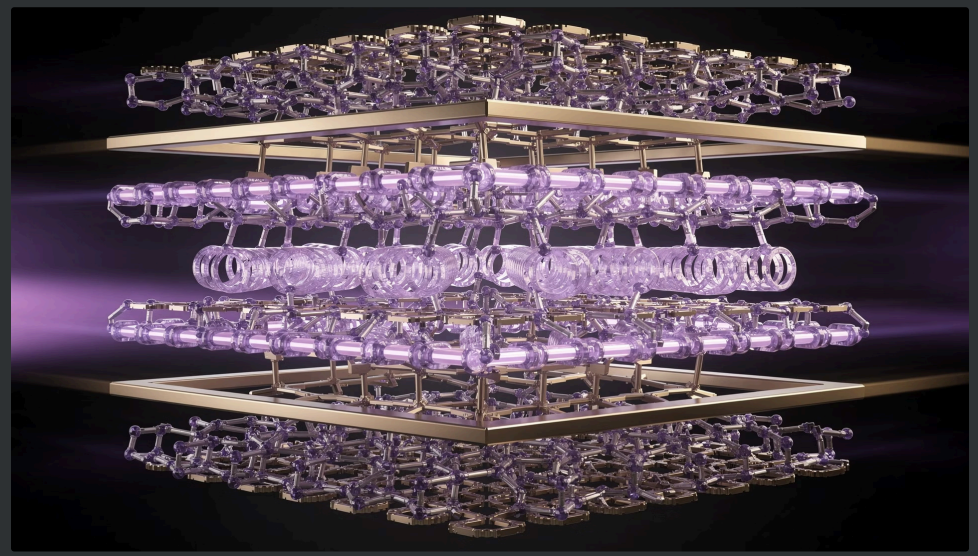
Yumurtalık, meme, prostat, pankreas kanserleri başarıyla tedavi edilmektedir

Terapötik Pencere

Normal ve kanser hücresi arasındaki onarım kapasitesi farkına dayanır



Aşırı Yüksek Sadakat ve Gaye



10^{-10}

Nihai Hata Oranı — her on milyar nükleotidin kopyalanmasında yalnızca bir hata izin verilmiş.

Enerji-Yoğun Koordinasyon

Bu doğruluk seviyesi, üç bağımsız kalite kontrol katmanının enerji-yoğun koordinasyonuyla elde edilir

Hedefe Kilitlenme

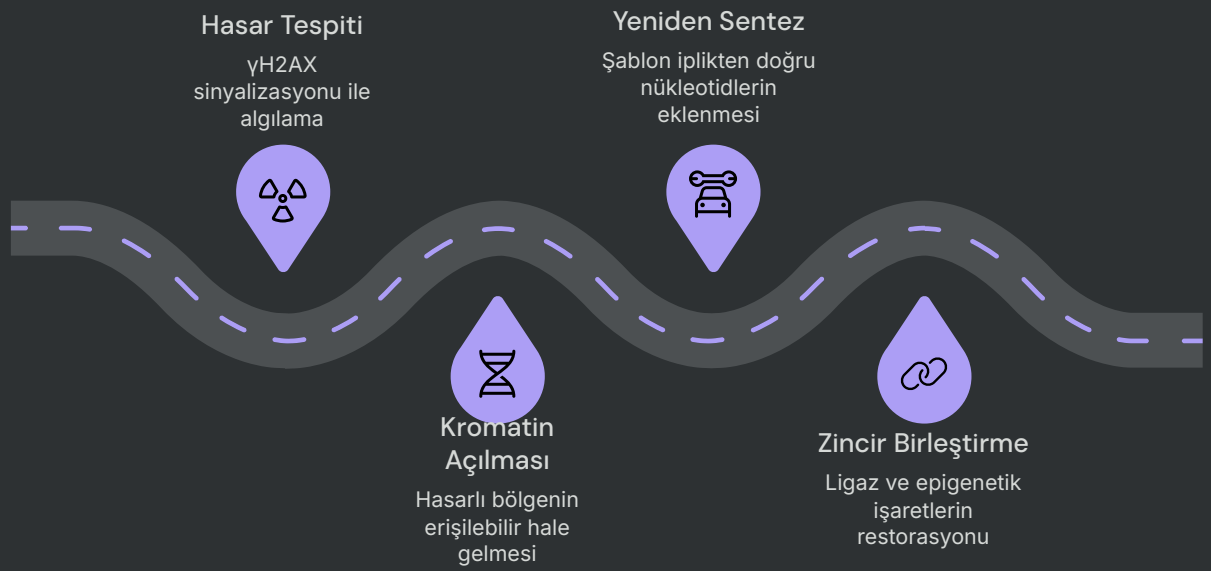
Sistemin bu amaca ulaşmak için bu kadar karmaşık mekanizmalarla donatılmış olması, işleyişin belirli bir hedefe kilitlendiğine işaret eder

Rastgele Süreçlerin Sınırı

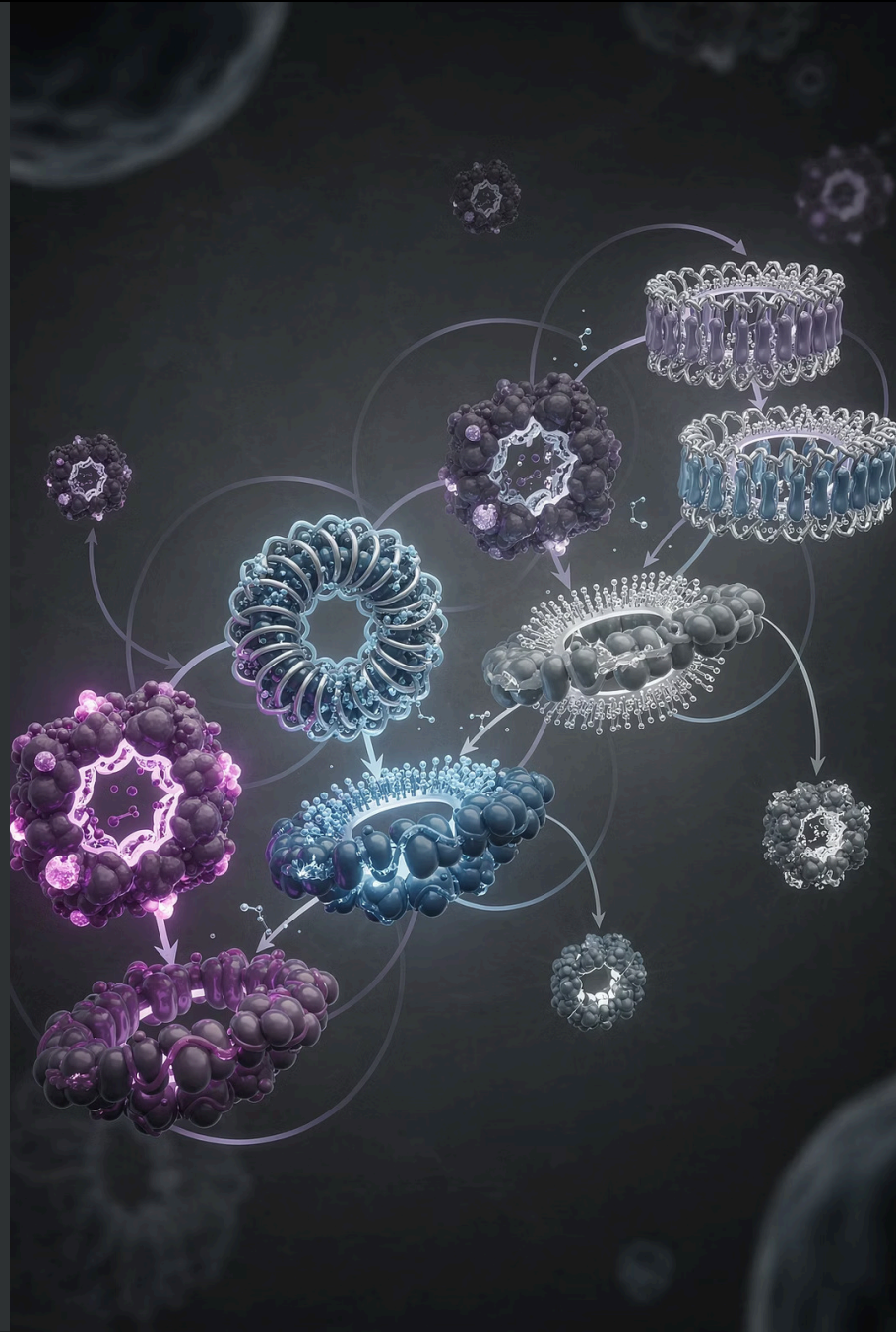
Rastgele kimyasal süreçler, bu düzeyde bir sadakat üretemez

Koordinasyon ve Nizam

Onarım mekanizmaları, birbirinden bağımsız moleküllerin tesadüfi birlikteliğinden ibaret değildir:



Her bir proteinin bir orkestra üyesi gibi doğru zamanda doğru yerde görevini icra etmesi, sistemin bütününde çok aktörlü ve hassas bir nizamı ortaya koyar.



Öngörüyle Kurulmuş Bir Savunma Mimarisi

Farklı hasar türlerine karşı özelleşmiş farklı onarım yollarının varlığı üzerinde durmak gerekir:

Oksidatif Hasar → BER

Tekil baz hasarları için özelleşmiş yolak

UV ve Kimyasal Eklentiler → NER

Hacimli, sarmalı bozan hasarlar için

Replikasyon Hataları → MMR

Yanlış eşleşmelerin düzeltilmesi için

Çift Zincir Kırığı → HR veya NHEJ

En tehlikeli hasar için iki alternatif yolak

> Bu yapı, ortaya çıkması muhtemel spesifik sorunlar için önceden çözümlerin hazırlandığı, yani mevcut duruma tepki veren reaktif bir yapı değil; potansiyel tehditleri bertaraf etmek üzere önceden tertip edilmiş **proaktif bir mimariyi** akla getirir.

İndirgemeci Dilin Eleştirisi

Bilimsel literatürde sıkça kullanılan "MutS proteini yanlış eşleşmeyi tanır" veya "MMR sistemi genomu korur" gibi ifadeler, bu moleküllere bir irade ve amaç atfeder.

> Bu anlatı kolaylığı daha derin bir soruyu maskeler: Akıllı olmayan bileşenler, bilgi işleme ve hedef odaklı görevleri nasıl yerine getirmektedir?

Edilgen yapıya geçildiğinde — "Yanlış eşleşme MutS proteini tarafından tanınır" — anlatıdaki basit fail ortadan kalkar ve sürecin *nasıl* bu denli amaca yönelik organize edildiği sorusu daha net biçimde ortaya çıkar.

> Kanunlar, gözlemlenen düzenliliklerin tarifidir; bu düzenliliği kuran failin kendisi değildir. "Hayatta kalma avantajı sağladığı için" açıklaması ise bir sonucun tarifinden öteye geçmez.

Hammadde ile Sanat Arasındaki Uçurum

Bu sistemin yapı taşları — nükleotidler, amino asitler, fosfat grupları — cansız moleküllerdir.

Bu moleküllerin bireysel kimyasal özellikleri, kendi başlarına şu işlevleri içermez:

"Yanlış Eşleşmeyi Tanıma"

Bir molekülün başka bir molekülü hatalı olarak sınıflandırması, bireysel kimyasal özelliklerden kaynaklanamaz

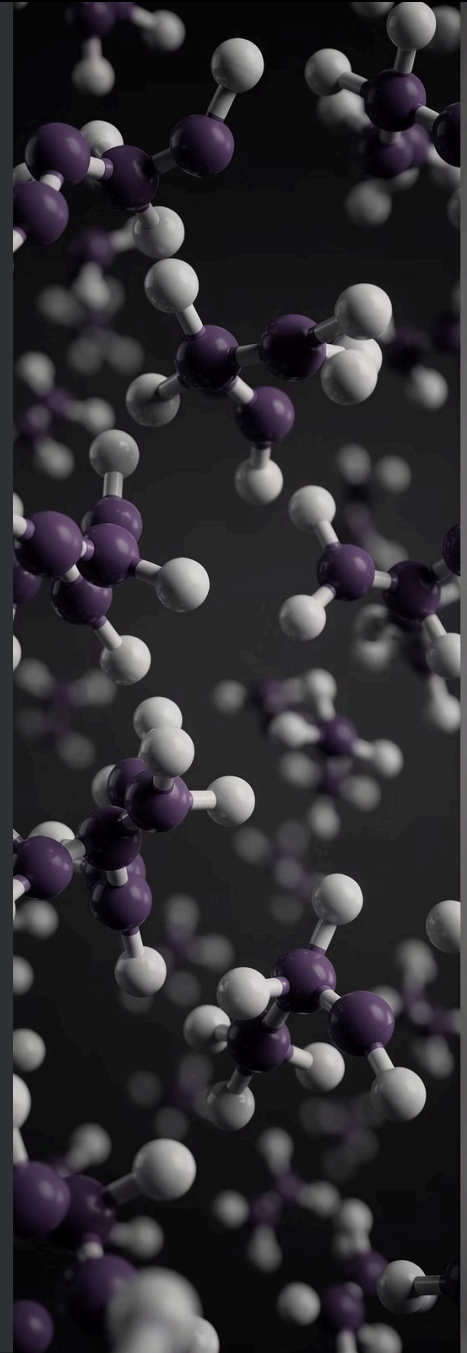
"Yeni Zinciri Eskiden Ayırt Etme"

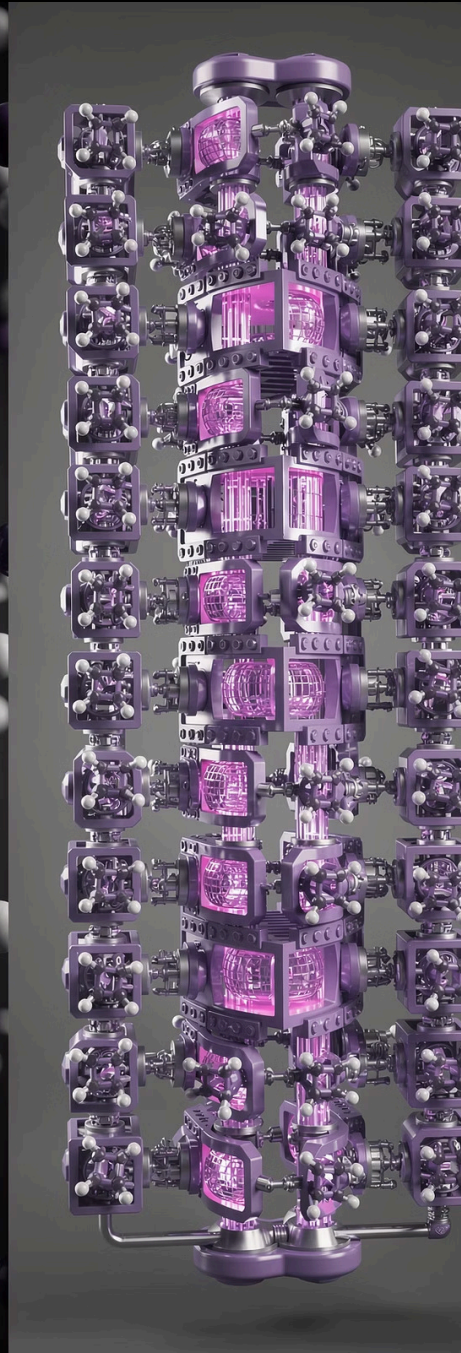
Hangi bilginin doğru olduğunu belirleme kapasitesi, tek bir molekülde bulunmaz

"Hasarlı Bölgeyi Kesip Çıkarma"

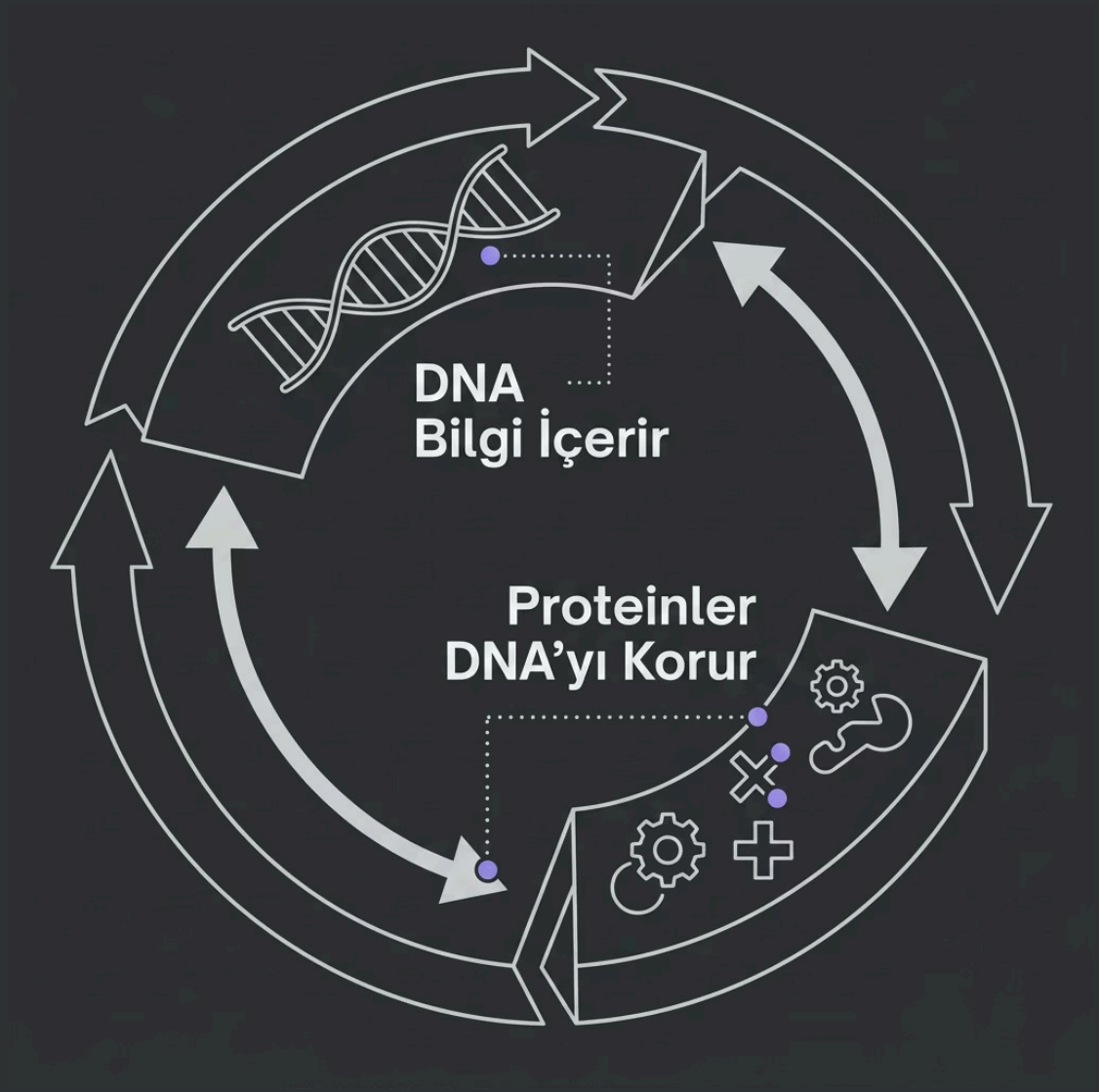
Hedef odaklı kesim işlemi, bileşenlerin belirli bir nizam içinde tertip edilmesini gerektirir

Bu işlevler, ancak bileşenlerin belirli bir nizam içinde tertip edilmesiyle ortaya çıkar. **Hammaddede bulunmayan işlevsel bilgi**, sistemin bütününde belirir.





Kendi Kendini Referans Alan Döngü



DNA onarım sistemi, temel bir paradoksu gözler önüne serer:

> Bu iki unsurun birbirini zorunlu kılan bir bütün olarak **aynı anda var olması gerekliliği**, hammaddenin kendi iç dinamikleriyle açıklanması son derece güç bir durumdur.

Onarım Proteinleri DNA'dan Kodlanır

DNA'daki bilgiyi korumak için gerekli **onarım proteinleri**, korunması gereken o **DNA tarafından kodlanmaktadır**

Bilgi Makinelere Bağlıdır

Bilginin varlığı, o bilgiyi okuyup koruyacak makinelere bağlıdır

Makineler Bilgiye Bağlıdır

Makinelerin varlığı ise kendi planlarını içeren bilgiye bağlıdır

Sentez: Bilginin Muhafazasındaki Nizam

Bu derste incelenen sistem, birkaç temel ilkeyi bir arada sergiler:

10^{-10} Hata Oranı

Çok katmanlı kalite kontrolün kümülatif ürünü

Özelleşmiş Onarım Yolakları

Her hasar türü için önceden tasarlanmış çözümler

γH2AX Sinyalizasyonu

Bilgiye dayalı hücre içi iletişim ağı

Kendi Kendini Referans Alan Döngü

Onarım makineleri, korudukları bilgi tarafından kodlanır

> Bilim, bu mekanizmaların *nasıl* işlediğini büyük bir başarıyla aydınlatmaktadır. Bu nizamın, gayenin ve bilginin *neden* ve *kim tarafından* var edildiği sorusu ise fiziksel verilerin ötesinde bir tefekkür alanına işaret etmektedir.